(19) **RU** (11) **2 149 001** (13) **C1**

(51) МПК[7] **A 61 K 31/455, 9/20**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99119342/14, 09.09.1999

(24) Дата начала действия патента: 09.09.1999

(46) Дата публикации: 20.05.2000

(56) Ссылки: SU 789517 A1, 1980. SU 942543 A1, 1982. Кругликова-Львова Р.Н. и др. Пикамилон-новый азоактивный и ноотропный препарат. Химико-фармацевтический журнал. 1989, N 2, с.252 - 255.

(98) Адрес для переписки:
142450, Московская обл., Ногинский р-н, пос. Старая Купавна, ул. Кирова 29, ОАО "Химфармкомбинат "Акрихин", Зуевой Э.Ф.

(71) Заявитель:
Открытое акционерное общество "Химикофармацевтический комбинат "Акрихин"

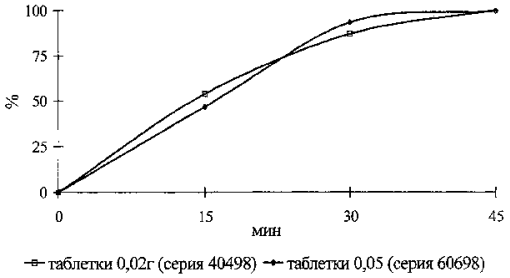
(72) Изобретатель: Тюляев И.И., Быков В.А., Демченко Б.И., Зуев А.П., Юрченко Н.И.

(73) Патентообладатель:
Открытое акционерное общество "Химикофармацевтический комбинат "Акрихин"

(54) НООТРОПНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается ноотропного лекарственного средства и способа его получения. Средство содержит натриевую соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты и целевые добавки - сахар, крахмал, магний углекислый основной, стеариновую кислоту или ее соли и тальк. Получают средство путем смешения компонентов, влажной грануляции, сушки, сухой грануляции, опудривания и таблетирования. Средство обладает повышенной стабильностью. 2 с. и 5 з.п.ф-лы, 1 табл., 1 ил.



RU 2149001 C1

RU 2149001 C1

(19) **RU** (11) **2 149 001** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[7] **A 61 K 31/455, 9/20**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 99119342/14, 09.09.1999

(24) Effective date for property rights: 09.09.1999

(46) Date of publication: 20.05.2000

(98) Mail address:
142450, Moskovskaja obl., Noginskij r-n, pos. Staraja Kupavna, ul. Kirova 29, OAO "Khimfarmkombinat "Akrikhin", Zuevoj Eh.F.

(71) Applicant:
Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo "Khimikofarmatsevticheskij kombinat "Akrikhin"

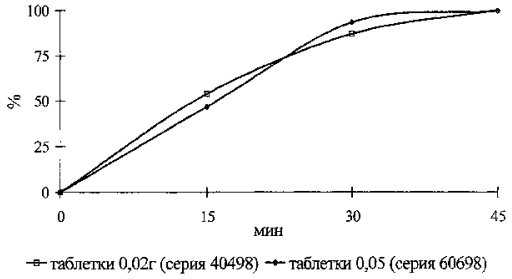
(72) Inventor: Tjuljaev I.I., Bykov V.A., Demchenko B.I., Zuev A.P., Jurchenko N.I.

(73) Proprietor:
Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo "Khimikofarmatsevticheskij kombinat "Akrikhin"

(54) NOOTROPIC DRUG AND METHOD OF ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy technology. SUBSTANCE: invention relates to nootropic agent consisting of N-nicotinoyl-γ-aminobutyric acid sodium salt and special additions - sugar, starch, magnesium basic carbonate, stearic acid or its salts and talc. Agent is prepared by components mixing, wet granulation, drying, dry granulation, powdering and tabletting. EFFECT: increased stability of agent. 7 cl, 1 tbl, 1 dwg, 4 ex



RU 2149001 C1

RU 2149001 C1

Изобретение относится к области медицины и применимо для лечения нарушений мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, при состояниях страха, тревоги, повышенной раздражительности, при абстиненции у больных алкоголизмом, а также для повышения устойчивости к физическим нагрузкам.

Среди ноотропных средств заметное место занимает отечественный препарат с торговым названием Пикамилон на основе натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, впервые синтезированной в 1970 г. (авт. св. СССР N 325232, 1972).

Натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты обладает уникальным сочетанием фармакологических свойств. (Кругликова-Львова Р.П., Ковлер М.А. и др. Хим.-фарм. журн., 1989, N 2, стр. 252-255; Машковский М.Д. Лекарственные средства. 1997, Т.I, стр. 115). Цереброваскулярная активность препарата, его способность улучшать мозговой, коронарный кровоток в сочетании с ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным и психостимулирующим действием, а также низкая токсичность препарата явились реальными предпосылками для его широкого применения в медицинской практике. Препарат также рекомендуют для профилактики и купирования простой формы мигрени. Использование натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты целесообразно при состояниях утомления и переутомления у здоровых людей, у лиц различных профессий, работающих в экстремальных условиях. Клинические исследования последних лет показали, что натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты обладает благоприятным действием в офтальмологии при лечении первичной открытоугольной глаукомы, заболеваний сетчатки и зрительного нерва сосудистого генеза, а также в урологической практике (авт. св. СССР N 1393428, 1988).

В патенте США N 4555520, 1985, описаны замещенные по пиридиновому кольцу 2-пиридилкарбоксамиды и фармацевтическая композиция на их основе, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель. Конкретные примеры лекарственных форм не приведены.

Известна обладающая ноотропным действием фармацевтическая композиция (заявка Японии N 62-12751, 1987), содержащая, мас.%:

Действующее вещество - 19,2
Лактоза - 64,1
Кристаллическая целлюлоза - 12,8
Оксипропилцеллюлоза - 1,6
Тальк - 1,1
Стеарат магния - 1,2

В заявке Японии N 60-386413, 1985, описан фармацевтический состав, содержащий γ-аминомасляную кислоту, мас.%:

γ-Аминомасляная кислота - 20
Лактоза - 34
Кукурузный крахмал - 45
Оксипропилцеллюлоза - 1

Однако в качестве действующего вещества в этих составах использованы γ-аминомасляная кислота или ее производные, но не натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, фармацевтические составы на основе которой не описаны.

Известен способ получения таблетированной лекарственной формы путем смешения реагентов, влажной грануляции смеси, сушки, сухой грануляции с последующим опудриванием гранулята и прессованием. Полученные в результате прессования таблетки сушат при 105 - 110°С (авт. св. СССР N 1640182, 1991).

При получении по этому способу лекарственной формы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты уже на стадии влажной грануляции получены некачественные, плохо сформированные гранулы, таблетная масса из которых плохо таблетируется, налипает на пресс-инструмент. Получаемые при этом таблетки имеют некондиционный вид, в процессе сушки при 105-110°С темнеют, снижается их прочность, а при фасовке и хранении разрушаются.

Задачей данного изобретения является создание лекарственной формы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, разработка ее состава и способа получения таблеток, удовлетворяющих требованиям нормативно-технической документации на фармацевтическое средство (внешний вид, распадаемость, растворение и др.) и устойчивых в течение достаточно долгого времени (не менее 3-х лет).

Отличительной особенностью натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты является ее высокая гигроскопичность, что во многом определяет выбор состава и способа (технологию) получения лекарственной формы. Так при хранении субстанции препарата в естественных условиях в негерметично закупоренной таре в течение 2-х лет препарат набирает до 16% влаги (при норме не более 3%). В таблице приведены результаты исследования гигроскопичности субстанции натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, при температуре 40°С в атмосфере повышенного парциального давления водяного пара (33,3 мм рт. ст.), для чего образцы в неплотно закрытых чашках Петри помещали в эксикатор, на дне которого находится 37,5%-ный раствор серной кислоты.

Так как натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты гигроскопична и субстанция содержит значительное, постоянно меняющееся количество влаги, то при проведении грануляции и таблетирования происходит налипание влажного гранулята на барабан гранулятора и таблетной массы на пресс-инструмент. Гранулы при этом не образуются, а таблетки имеют некондиционный вид (изломы, налипание, сколы). Во всех случаях увлажнения смесей перед грануляцией наблюдается комкование в месте попадания увлажняющего раствора при сохранении большого количества пылевидной фракции порошка.

Для предотвращения комкования в смесь добавляют магний углекислый основной в

RU 2149001 C1

RU 2149001 C1

количестве от 50 до 100% (лучше 75%) и крахмал в количестве от 30 до 50% от массы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты. А с целью снижения содержания влаги в таблетной массе, улучшения условий проведения таблетирования и повышения качества получаемых таблеток гранулы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты разбавляют крахмально-сахарными гранулами в количестве от 200 до 300% от массы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты.

Определяющим показателем качества гранулята натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты и таблетной массы, обеспечивающим необходимые сыпучесть и прессуемость, является содержание влаги в массе перед прессованием. При таблетировании смесей, содержащих более 4-5% влаги, происходит сильный разогрев таблеточной смеси, размягчение, затирание пуансонов и затем цементирование массы. Поэтому гранулы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты и крахмально-сахарные гранулы сушат до содержания влаги 2-4%, с тем, чтобы содержание влаги в таблетной массе после смешения двух видов гранул было не выше 3-4%. Гранулы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты вначале подсушивают при температуре 30-40 °С, поскольку при более высокой температуре влажные гранулы деформируются, "плывут". По достижении содержания влаги в гранулах 8-10% сушку продолжают при температуре от 60 до 85°С. Увеличение температуры сушки выше 100°С нецелесообразно по причине возможного изменения цвета таблеток в результате увеличения вероятности частичного разложения натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты.

Для придания таблетной массе достаточной сыпучести смесь гранул опудривают стеариновой кислотой или ее кальциевой или магниевой солью в количестве от 0,5 до 1,0% и тальком - 1,0-2,0% от общей массы. Количество лубрикантов определяется, с одной стороны, технологической необходимостью (таблетная масса должна обладать достаточной сыпучестью), а с другой - экономической целесообразностью и требованиями Государственной Фармакопеи.

Таким образом, поставленная задача достигается созданием таблеток натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, содержащих, мас.%:

Натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты - 10,0-30,0

Сахар - 35,0-50,0

Крахмал картофельный - 15,0-25,0

Магний углекислый основной - 10,0-20,0

Стеариновая кислота или ее соли - 0,5-1,0

Тальк - 1,0-2,0

которые получают следующим способом: увлажненную крахмальным клейстером смесь натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, крахмала и магния углекислого основного тщательно перемешивают. Полученную смесь гранулируют, пропуская ее через отверстия барабана гранулятора. Влажные гранулы подсушивают при температуре 30-45°С до содержания влаги не выше 10%, затем гранулы сушат при температуре 60-85°С до содержания влаги не более 3-4%. Отдельно готовят крахмально-сахарные гранулы путем смешения крахмала и сахара, увлажнения смеси крахмальным клейстером, грануляцией и сушкой гранулята до содержания влаги 2-3%.

Высушенные гранулы натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты и крахмально-сахарные отдельно размалывают, смешивают и опудривают одновременно тальком и стеариновой кислотой или ее солью, которые берут в соотношении (1 - 4): 1. Смесь таблетируют на таблетном прессе. Получают таблетки, удовлетворяющие всем требованиям на фармацевтическое средство: таблетки белого цвета имеют правильную форму, цельные края без выщербленных мест с гладкой и однородной поверхностью. Таблетки не крошатся. Распадаемость при температуре (37±2)°С не более 30 мин. Таблетки выдерживают требования по показателю "растворимость" - не менее 75% основного вещества должно перейти в раствор за 45 мин (см. чертеж).

Состав препарата, соотношение ингредиентов, условия проведения и последовательность технологических операций определены экспериментально и являются оптимальными.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. При необходимости все сырье просеивают и высушивают. В смеситель загружают 11,2 г крахмала картофельного сухого, 22,5 г магния углекислого основного и 30,0 г порошка натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты. Смесь порошков перемешивают в течение 5-10 минут и увлажняют 15,4 г крахмального клейстера (7,5%-ного). Перемешивают до равномерного распределения увлажнителя. Пасту из смесителя выгружают в гранулятор и протирают через перфорированный цилиндр с диаметром отверстий 2,0 - 2,5 мм. Влажные гранулы раскладывают тонким слоем на противни и сушат при температуре 30 - 45°С до относительной влажности менее 10%, затем сушку продолжают при температуре 60 - 85°С до относительной влажности 3 - 4%. Сухие гранулы размалывают на размольной машине с диаметром отверстий 1,5 -2,0 мм. Получают 63,6 г размолотых гранул размером не более 2,0 мм с содержанием натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты фармакопейной 29,4 г.

В смеситель загружают 63,8 г сахарной пудры, 17,2 г крахмала сухого, смесь перемешивают в течение 10 минут и увлажняют 7,5% крахмальным клейстером в количестве 5,9 г. Увлажненную смесь перемешивают в течение 5-10 минут до равномерного распределения увлажнителя. Полученную пасту загружают в гранулятор и протирают через перфорированный цилиндр с размером отверстий 2,0 - 2,5 мм. Влажные гранулы раскладывают тонким слоем на

RU 2149001 C1

RU 2149001 C1

противни и сушат на воздухе при температуре 30 - 45°С до относительной влажности 2 - 3%. Сухие гранулы размалывают, пропуская через перфорированный цилиндр размольной машины с диаметром отверстий 1,5 - 2,0 мм. Получают 79,8 г размолотых гранул размером не более 2 мм.

В смеситель загружают 63,6 г сухого размолотого гранулята натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, 79,8 г сухого размолотого крахмально-сахарного гранулята, перемешивают в течение 5-10 мин, добавляют 2,2 г талька просеянного и 1,5 г кальция стеариновокислого просеянного. Перемешивают в течение 5 - 10 минут. Получают 145,3 г массы для таблетирования с относительной влажностью не более 4% и с содержанием натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты фармакопейной 29,0 г, что составляет 98,8%, считая на натриевую соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты фармакопейную.

Таблетирование проводят на таблеточной машине, периодически проверяя среднюю массу таблеток, внешний вид и распадаемость. Готовые таблетки отсеивают от пыли, одновременно ведут отбраковку некондиционных таблеток. Получают 142,4 г таблеток натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, удовлетворяющих всем требованиям на фармацевтическое средство. Выход на стадии составляет 98,0%, считая на исходную фармакопейную натриевую соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты.

Пример 2. В смеситель загружают 200,5 г магния углекислого основного и 102,5 г сухого крахмала картофельного, тщательно перемешивают и увлажняют 235 г 10%-ного крахмального клейстера. После увлажнения порциями при постоянном перемешивании добавляют 267,5 г натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты. Грануляцию проводят на лабораторном грануляторе с диаметром отверстий 3 мм, гранулы сушат при температуре 40-45°С до остаточной влаги 4,0%. Получают 580,0 г гранул натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты (гранулят I).

В смеситель загружают 568,0 г сахара и 134,3 г сухого крахмала картофельного увлажняют при перемешивании 102,0 г 10%-ного крахмального клейстера и гранулируют на лабораторном грануляторе с диаметром отверстий 3 мм. Гранулы сушат при комнатной температуре до остаточной влаги 2,57%. Получают 680,0 г крахмально-сахарных гранулята (гранулят II).

Грануляты I и II размалывают отдельно на лабораторном грануляторе с диаметром отверстий 2 мм. Смешивают размолотые грануляты I и II, опудривают одновременно 19,39 г стеарата магния и 12,9 г талька. Определяют содержание влаги в таблетной смеси, оно равно 3,5%. Смесь таблетируют на лабораторном прессе. Смесь таблетируется хорошо, прочность таблеток, определяемая на приборе "ERWEKA", равна 3-5 кг; распадаемость - 13 мин; содержание основного вещества на 1 таблетку 0,0494 г; 0,0505 г (при норме 0,05 г).

Пример 3. В смеситель загружают 224,0 г сухого крахмала и 401,0 г магния углекислого основного, тщательно перемешивают и увлажняют 470,0 г 7%-ного крахмального клейстера. При постоянном перемешивании к смеси прибавляют 535,0 г натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты. Смесь гранулируют на грануляторе с диаметром отверстий 3 мм. Содержание влаги в гранулах, определенное методом высушивания, равно 23,4%. Влажные гранулы сушат при температуре 30-45°С в течение 7 часов. Содержание влаги в грануляте I (методом высушивания) составляет 13,0%.

Гранулят II получают, смешивая сахарную пудру в количестве 1136,0 г с сухим крахмалом в количестве 275,0 г. На увлажнение идет 154,0 г 7,0%-ного крахмального клейстера. Увлажненную смесь гранулируют на лабораторном грануляторе с диаметром отверстий 3 мм. Гранулы сушат при комнатной температуре в течение суток. Содержание влаги в грануляте II составляет 3,3%.

Грануляты I и II размалывают отдельно на грануляторе с диаметром отверстий 2 мм, затем смешивают и опудривают смесью, состоящей из 40,1 г талька и 26,8 г стеарата кальция. Влага в таблетной смеси, определенная методом высушивания, равна 7,9%. Смесь не таблетируется, затираются пуансоны.

Пример 4. Проводят аналогично примеру 3. Полученную таблетную массу дополнительно сушат при температуре 60-85 °С до содержания влаги 3,9%. Таблетная масса таблетируется хорошо. Полученные при этом таблетки натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты удовлетворяют всем требованиям на фармацевтическое средство.

Формула изобретения:

1. Ноотропное лекарственное средство, содержащее действующее вещество и целевые добавки, отличающееся тем, что в качестве действующего вещества оно содержит натриевую соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты, а в качестве целевых добавок оно содержит сахар, крахмал, магний углекислый основной, стеариновую кислоту или ее соли и тальк при следующих соотношениях ингредиентов, мас.%:

Натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты - 10,0 - 30,0

Сахар - 35,0 - 50,0

Крахмал картофельный - 15,0 - 25,0

Магний углекислый основной - 10,0 - 20,0

Стеариновая кислота или ее соли - 0,5 - 1,0

Тальк - 1,0 - 2,0

2. Способ получения таблеток ноотропного лекарственного средства по п.1 путем смешения компонентов, влажной грануляции, сушки, сухой грануляции, опудривания и таблетирования, отличающийся тем, что отдельно готовят гранулят натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты и магния углекислого основного и крахмально-сахарные гранулы, которые затем смешивают, опудривают и таблетируют.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что таблетная масса содержит влаги не более

RU 2149001 C1

RU 2149001 C1

4,0%.

4. Способ по пп. 2 и 3, отличающийся тем, что гранулят натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты содержит крахмал и магний углекислый основной при соотношении компонентов 1 : (0,30 - 0,65) : (0,70 - 0,85).

5. Способ по пп.2 - 4, отличающийся тем, что сушку гранулята натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты проводят сначала при температуре не выше 45°С до содержания влаги менее 10%, затем сушат при температуре 60 - 85°С до содержания влаги менее 4,0%.

6. Способ по пп.2 - 5, отличающийся тем, что соотношение гранулята натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты и магния углекислого основного и крахмально-сахарных гранул составляет 1 : (0,5 - 1,5).

7. Способ по пп.2 - 6, отличающийся тем, что для опудривания используют одновременно тальк и стеариновую кислоту или ее соли в соотношении (1 - 4) : 1.

RU 2149001 C1

RU 2149001 C1

Таблица

Изучение гигроскопичности натриевой соли N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты

№ образца	Потеря в массе при высушивании при температуре от100°С до 105°С, %		
	В исходном образце	Через 7 дней	Со сроком хранения, эквивалентным 4 мес.
1	2,76	21,14	27,90
2	2,76	24,00	28,85
3	2,40	26,20	29,67
4	1,60	28,60	30,20

RU 2149001 C1

RU 2149001 C1